대 한 골 관 절 종 양 학 회 지
J. of Korean Bone & Joint Tumor Soc.
Volume 11, Number 1, June, 2005

육종의 새로운 분자생물학적 치료

영남대학교 의과대학 종양혈액내과

이 경 희

New Molecular Targets and Biological Therapies in Sarcoma

Lee Kyung Hee

Department of Medical Hemato-Oncology, School of Medicine. Yeungnam University

서 론

연부조직 육종은 발생학적으로는 중배엽성기원이고 조직학적으로 간엽성조직 (뼈, 연골, 근육, 혈관 섬유)으로 이루어진 악성종양이다. 발생 빈도는 성인종양의 1%로 비교적 드문 종양이며 조직아형이 60여 가지로 다양하고, 조직학적 진단의 불일치 등으로 인하여 평가에 어려운 적이 많아 적절한 임상연구가 어려운 실정이다[1,2]. 환자 대부분은 임상적으로 국소적인 병변을 가지고 있으나 40~60%는 제거 후 국소재발 혹은 전신 전이 양상을 보인다. 부위에 따른 전신 전이 양상도 차이가 있는데 사지, 체간에 발생한 육종은 폐로, 후복막강에서 발생한 육종은 간으로의 전이를 잘하여 국소 림프절 전이 5~10% 미만으로 많지 않다[3].

현재까지 연부조직 육종의 치료에 가장 중요한 방법은 근치적 절제술이나 일단 외과적 절제술을 벗어날 경우 전신 항암치료가 중요한 치료가 된다. 그러나 연부조직 육종이 단일 질환군이 아니며 빈도가 매우 적어서 임상가들이 치료를 하기 전에 적어도 3가지 정도는 결정하여야 한다. 첫째 환자가 항암 치료의 대상이 되는지, 둘째 기존의 항암치료를 할 것인지 아니면 연구 중에 있는 치료를 할 것인지, 셋째 단일 약제 혹은 복합약제를 사용할 것인지 결정하여야 하며 환자의 삶의 질, 생존율 향상의 가능성을 반드시 고려하여야 한다. 재발하였거나 원격전이가 있는 연부조직육종의 화학요법 성적은 매우 다양하게 보고되고 있는데 이는 대부분 대상 인원이 적고 조직학적아형, 예후인자들, 이전의 치료, 쓰인 항암제와 그 항암제들의 용량과 투여 계획이 다양하였기 때문인데, 특히 조직학적아형 중에서 malignant fibrous histiocytoma 나 synovial sarcoma 는 doxorubicin을 근간으로 하는 조합이나 ifosfamide 가 근간이 된 화학요법에 민감하지만 extra skeletal chondrosarcoma 나 visceral leiomyosarcoma는 화학요법에 저항성이 커서 반응

※통신저자: 이 경 희
대구광역시 남구 대명동 317-1번지
영남대학교병원 종양혈액내과
Tel: 051) 990-6467, Fax: 051) 243-0181, E-mail: lkhee@med.yu.ac.kr

율이 저조하다[4]. 진행성 질환일 경우 4% 미만에서 완치를 기대 할 수 있고 대부분 환자의 치료 목적은 고식적 치료이다.

지난 20여년 눈부시게 발전해온 분자 생물학은 "molecular target therapy"라는 새로운 개념의 암치료에 대한 기대를 갖게 하였다. 이러한 기대는 지난 수년간에 새로운 약제들의 개발로 현실화 되었다. 특히 분자량 적은 소위 "small molecule"은 암세포의 분자 생물학적 특성을 정확히 인지하여 보다 선택적인 항암 효과를 발휘할 수 있는 중요한 약물로서 집중적인 screening의 대상이 되었다. 이들 small molecule은 대부분 경구로 섭취할 수 있어 복용이 간편하고, 면역반응을 유발하지 않아 장기 투여로 인한 부작용이 적으며, 대량 생산이 가능하여 생산비가 적게 든다는 장점이 있다. 특히 암세포의 특정 molecular target을 선택적으로 공격할 수 있도록 고안되어 항암 효과가 선택적이고 따라서 전신적인 부작용이 적다는 점이 기존의 세포독성(cytotoxic) 항암제와는 확연히 구분되는 가장 중요한 장점이다. 현재 주로 tyrosin kianse inhibitor(TKI)의 기능을 갖는 small molecule들이 개발되고 있으며 이들 중 만성 골수성 백혈병 치료제로 imatinib mesylate (Gleevec)와 비소세포 폐암의 치료제로 ZD1839(Iressa)가 임상 시험을 거쳐 실제로 그 효과가 인정받아 사용되고 있다[5-7].

지금까지 많은 발전이 되어 왔지만 특히 FISH, PCR기법등 세포유전적, 분자생물학적 이상을 발견함으로 육종의 발생기전을 이해하게 되었고, 질환의 예후를 예측 할 수 있게 되었다(Table 1). 또한 이러한 정보등은 기존의 항암치료 및 방사선치료 이외에 특정 단백질 및 관련 유전자를 Target으로 하는 치료법 개발로 이어졌다. 이러한 분자생물학적

Table 1. Cytogenetic and molecular abnormalities in sarcomas

Tumour type	Cytogenetic	Molecular
Bone sarcomas		
Exing's sarcoma/PNET	t(11;22)(q24;q12)	EWS-FLI1
	t(21;22)(q12;q22)	EWS-ERG
	t(7;22)(p22;q12)	EWS-ETV1
Soft tissue sarcomas		
Malignant fibrous histiocytoma	1q11, 3p12, 11p11 and 19p13	
Myxoid/round cell	t(12;16)(q13;p11)	CHOP-TLS
Liposarcoma	t(12;22)(q13;q11-12)	CHOP-EWS
Leiomyosarcoma	del (1p)	
Synovial sarcoma	t(x,18)(p11;q11)	SYT-SSX
Rhabdomyosarcoma		
alveolar	t(2;13)(q35-37;q14)	PAX3-FKHR
	t(1;13)(p36;q14)	PAX7-FKHR
embryonal	trisomy 2q	
Neuroblastoma	del (1p)	
Desmoplastic small round cell	t(11;22)(p13;12)	EWS-WT1
Myxoid chondrosarcoma	t(9;22)(q31;q12)	EWS-TEC
Clear cell sarcoma	t(12;22)(q13-14;q12-13)	EWS-ATF1
Dermatofibrosarcoma	t(17;22)(q22;q13)	PDGFB-COL1A1

Cytogenetic and molecular abnormalities that have been described for a variety of bone and soft tissue sarcomas. Listed here are the most common chromosomal abnormalities for these subsets of sarcomas (1,11-43). PNET: primitive neuroectodermal tumour.

Target 치료법에 대해 논의하고자 한다(Table 2).

본 론

1. Cell Signal Transduction Inhibitor

기존의 항암제 대부분은 DNA의 복제와 기능을 억제하기 위하여 고안된 약제들이다. 이러한 항암제가 일부 암을 치료하는데 적지 않은 기여를 한 것은 사실이지만 아직 그 효과는 만족스러운 수준에 이르지 못하고 있다. 또한 항암제는 정상세포에도 손상을 일으키므로 적지 않은 부작용이 동반되는 점도 문제이다. 따라서 보다 새로운 항암제를 개발하기 위한 다양한 노력이 이루어지고 있는데 암세포의 증식이 신호전달경로의 교란에서 비롯된다는 사실을 알게 되고 또한 신호전달경로의 중요 매개분자들이 밝혀짐에 따라 이를 목표물로 한 새로운 항암제의 개발은 오늘날 가장 주목받는 연구 분야가 되었다[8-10]. fibroblast growth factor (FGF), platelet-derived growth factor(PDGF), epidermoid growth factor(EGF) 등 주요 성장인자들의 수용체는 tyrosine kinase활성을 가지고 있고 또한 Src, Abl, Trk, Fak 등의 암유전자 단백산물은 수용체와는 관련이 없지만 tyrosine kinase 활성을 지니며 신호전달체계에 관여한다. 이러한 tyrosine kinase 활성의 증가는 여러 인체 종양에서 관찰되는데 예컨대, 만성 골수성 백혈병의 bcr-abl잡종 유전자(필라델피아염색체)나, 유방암에서의 HER-2의

Table 2. Potential targets for treatment of sarcomas

- **Oncogenes – c-kit, ras, Her 2**
- **Tumour-suppressor/proapoptotic genes – p53, Fas/FasL**
- **Cell cycle regulatory genes – p27, mdm2**
- **Fusion gene products – EWS-FLII, CHOP-TLS**
- **Adhesion molecules – $\alpha_v\beta_3$ integrin**
- **Growth factors/receptors – VEGF, VEGF R2, EGF**
- **Differentiation receptors – PPAR-γ**
- **MMPs – 2, 3, 7, 9**

Shown here are a summary of some potential biologic targets for treatment of sarcomas. VEGF: vascular endothelial growth factor, EGF: epidermal growth factor, PPAR-γ: peroxisome proliferator- activated receptor- gamma, MMPs: matrix metalloproteinases.

Table 3. Small molecules for targeting Tyrosine Kinase

Agents	Molecular target	Tumor Type	Development
Imatinib mesylate	BCR-ABL TK, c-Kit, PDGF	CML, GIST	Approved
Gefitinib	EGFR-TK selective	NSCLC, breast H&N	Approved
OSI-774	EGFR-TK selective	NSCLC, breast H&N	Phase II, III
CI-1033	pan-ErbB-TK	SCLC, solid tumors	Phase I
PKI-166	EGFR-TK selective	Solid tumors	Phase I
GW572016	Pan-ErbB-TK	healthy volunteers	Phase I

과발현은 tyrosine kinase의 활성의 증가를 가져오며 이는 암의 발생이나 진행에 중요한 요소인 것으로 생각된다, 따라서 이 효소의 활성을 억제하는 길항제는 항암효과를 나타낼 것이고 이러한 물질들이 다수 개발되었고 일부에 대하여 임상 연구을 하고 있다(Table 3).

2. Angiogenesis Inhibitor

Angiogenesis는 종양의 성장과 전이에 필수적으로서 혈관형성이 없이는 영양분 공급이 원활하지 않아 종양이 1~2 mm^3 이상의 크기로 자랄 수 없다. 신생혈관의 생성을 억제함으로써 종양에 대한 산소와 영양소 공급을 차단하여 종양의 성장과 타 장기로의 전이를 막을 수 있도록 하기 위해 신생혈관생성이 치료 목표로서 연구되고 있다. 이는 종양혈관에 대한 1) 성장억제 (anti-angiogenesis)와 2) toxin (vascular targeting)으로 나눌 수 있다. 미국 National Cancer Institute가 발표한 바에 따르면 현재까지 수십종의 angiogenesis inhibitor가 임상시험 중으로 보고 하였다. 종양이 형성되어 일정한 크기 이상으로 자라고 또한 타 장기로 전이하여 전이종양을 다시 형성하기 위해서는 여러 과정을 다 완수해야 하며 특히 신생혈관생성은 원발종양의 성장뿐만 아니라 전이종양의 형성에도 필수적이다. 항혈관형성치료는 일부의 분열하는 미세혈관을 원래의 휴지기로 돌리고 재성장을 막는 것이다[1-14].

Folkman의 종양과 혈관형성의 관계를 기술한 이래 여러 새로운 물질이 발견되어 Protamine과 platelet factor 4가 1980년대 초에 연구되었으며, angiostatic steroid와 fumagilin, interferon-2a 등에서 antiangiogenic activity가 있다는 것이 발견되었다. 현재까지 알려진 물질 중 종양생성에 있어 가장 중요한 인자는 1) vascular endothelial growth factor(VEGF), 2) basic fibroblast growth factor (bFGF)와 3) platelet-derived endothelial cell growth factor/thymidine phosphorylase (PDECGF/TP)이다. 최근까지도 angiogenic inhibitor로 종양성장은 억제할 수 있으나 이미 형성된 종양을 없애기는 불가능하여 angi-

Table 4. Examples of proangiogenic factors detected in human sarcomas

Angiogenic factors	Type sarcoma
VEGF	STS
	Neurogenic sarcoma
	AIDS KS
	Osteosarcoma
VEGF-B, VEGF-C	STSs
VEGFR-2 (KDR)	Angiosarcoma, KS
Neuropilin	Osteosarcoma
bFGF	STSs
aFGF, TGF-α	STSs
uPA	STSs
MMP-9	STSs
HIV Tat-1	AIDS KS
HHV 8-derived v-interleukin-6; v-GPCR; v-MIP-I, -II, -II	AIDS KS

aFGF, acidic fibroblast growth factor; AIDS KS, AIDS-related Kaposi sarcoma; bFGF, basic fibroblast growth factor; GPCR, G protein-coupled receptor; HHV, human herpesvirus; IL, interleukin; KDR, kinase insert domain-containing receptor; KS, Kaposi sarcoma; MIP, macrophage inflammatory protein; MMP-9, matrix metalloproteinase-9; STS, soft tissue sarcoma; TGF-α, transforming growth factor-α; uPA, urokinase-type plasminogen activator; VEGF, vascular endothelial growth factor; VEGFR-2, vascular endothelial growth factor receptor-2.

angiogenic drug은 주로 adjuvant setting에서 쓰는 것으로 간주되어왔으나 최근 종양혈관내피세포의 apoptosis를 초래하여 혈관위축 및 종양괴사를 일으키는 polypeptide가 나오면서 앞에서 보인 개념의 변화가 일어나고 있다. 현재 40여종 이상의 많은 angiogenesis inhibitor가 발견되었으며 육종에 시도되고 있는 target은 다음과 같다(Table 4).

3. Matrix-metalloproteinase(MMP) Inhibitor

Matrix-metalloproteinasa(MMP)세포외 기질을 용해하는 효소이다. 1962년 올챙이 꼬리가 소실되는 과정에서 interstitial collagenase가 최초로 발견된 이후, 20년간 주로 제 I형 및 제III형 fibrillar collagen을 파괴하는 collagenases에 대해 연구가 진행되었다. 1985년부터 1990년 사이에 7개의 새로운 MMPs가 발견되었으며, 선택적 MMPs억제제인 tissue inhibitor of matrix metlloproteinase (TIMP)도 2 가지가 발견되었다. MMPs는 고형암의 전이나 침윤에 관여함으로 알려졌으나, 정상인에서도 상처치유, 임신과 분만, 골재생 및 유방퇴축과 같은 생리적 작용과 관절염과 다발성 경화증등의 비종양성 질환의 병인에도 관여함이 확인되었다. 정상조직에서는 MMPs mRNA가 거의 관찰되지 않으나, 종양이나 종양주위의 간질조직에서 높게 관찰되며 특히 gelatinase A는 암조직에서 월등하게 증가되는 것이 확인되었다. 최근 암세포에서 발견된 membrane-type MMP (Mt-MMP)는 침윤성 종양 주변의 간질조직에서 생성된 progelatinase A를 활성화시키는 것이 주된 기능으로 확인되었다[15,16].

MMPs의 유전자 발현은 매우 엄격하게 조절되어 정상조직의 기능을 유지시키나 암조직에서는 이러한 조절기능이 상실된다. 이러한 MMPs활성 조절은 MMP Inhibitors(MMPIs)에 의해 조절된다. MMPIs는 크게 3가지로, 단순히 chelating 하는 약제인 EDTA와, 합성 peptide, 그리고 TIMPs가 있으며 tetracycline 유도체가 일부 연구되고 있다. TIMPs는 4가지 발견되었으며 21~28 kDa의 크기로 대부분의 MMPs들을 광범위하게 억제한다. TIMPs는 in vitro에서 암세포의 침윤을 억제하며, in vivo에서는 B16-F10 악성흑색종 세포주의 폐전이를 억제시킨다. 또한 in vitro에서는 내피세포의 혈관생성을 억제하며, in vivo에서는 내피세포의 이동을 억제하여 혈관생성을 억제시킨다, 그러나 TIMPs는 분자량이 커서 (20 kDa 이상)경구 투여

Table 5. Clinical cancer trials with MMP inhibitors

Compound	Company	Cancer type	Phase of clinical trial
Batimastat (BB-94)	British Biotech	Several	Phase II/cancelled
Marimastat (BB-2516)	British Biotech	Pancreatic, SCLC, NSCLC, ovarian, breast, glioblastoma, gastric	Phase III/cancelled
Solimastat (BB-3644)	British Biotech/ Schering-Plough	Not available	Phase I
Primomastat (AG3340)	Agouron/Pfizer	Breast, Prostate, NSCLC, glioblastoma	Phase II/III
BAY 12-9566	Bayer	Pancreatic, SCLC, NSCLC, ovarian	Phase III/cancelled
BMS-275291 (D 2163)	Chiroscience/ Bristol Myers-Squibb	NSCLC	Phase II
CGS27023A (MMI 270B)	Novartis	Several	Phase II/cancelled
Neovastat (-941)	Aeterna	Multiple myeloma	Phase II
		NSCLC, prostate, renal	Phase III
Metastat (Col-3, CMT-3)	CollaGenex	Kaposi's sarcoma, malignant glioma	Phase I/II
Biphosphonates (clodronate, pamidronate, zelodronate, ibandronate)	Several	Several	Phase III

제제로의 개발이 어렵고 대량생산이 어려워 생산가격이 높기 때문에 일반적 이용이 되지 못하고 있다.

MMPIs 합성세제는 1980년대 초부터 류마티스성 관절염에서 연골의 파괴를 억제하는 약제개발 과정에서 최초로 합성되었다. 그러나 Liotta 등에 의해 암전이 모델에서 MMPs의 역할이 규명되면서부터 MMPIs에 대한 연구가 암 치료분야에서도 활성화되었다. 현재 MMPIs을 이용하여 육종 및 다른 고형암에 시도되고 있는 임상시험은 다음과 같다 (Table 5).

4. Growth Factor Receptor (Hepatocyte growth factor receptor) Inhibitor

간세포 성장인자 (Hepatocyte growth factor, HGF)는 운동성 및 분열성 활성능력을 가지는 잘 알려진 사이토카인이다[17]. HGF 수용체인 c-met 은 tyrosine kinase활성을 보이는 수용체 중 하나로 사람의 골 육종 세포주로부터 형질변환된 NIN3T3 세포주에서 클론된 암 유전자다. 최근에 HGF/c-met signaling이 암의 진행 및 전이에 중요한 역할을 할 것으로 사료되는 몇 가지 증거가 보고되고 있는데 특히 전립선 암 환자의 80%이상에서 골반, 대퇴골, 척추 등의 전이가 발견되는데 HGF는 인체 뼈 기질이 HGF 근원지로 보고되고 있고 이러한 소견에 합당하게 뼈 간질 섬유모세포을 nude mice에 주입할 경우 전립선 암세포의 성장촉진을 볼 수 있다[18]. HGF/c-met signaling이 어떠한 기전으로 암세포 진행과 전이에 관계되는지는 명백하지 않지만 활성화된 c-met이 과표현되는 신장 상피세포연구에서 기저막 용해에 중추적 역할을 하는 serine protease의 일종인 urokinase-type plasminogen activator (uPA) 유전인자 표현이 증가됨을 보였고[19], Ville 등에 의하면 dermatofibrosarcoma protuberans, clear cell sarcoma of tenden, malignant primitive neuroectodermal tumor가 양성종의 fiberous histiocytoma에 비해 HGF 수용체가 증가됨을 보고 하였다[20].

5. Differentiation inducers

새로운 생물학적 치료제, 항 당뇨제로 개발된 Troglitazone 제제가 liposarcoma cell 표면에 있는 PPAR-r 수용체에 반응함므로서 liposarcoma cell을 adipocyte로 분화시킨 기전으로 지속 연구 중에 있다[21].

결론 및 향후 전망

특정 표적을 겨냥한 항체를 이용한 치료는 효과적인 암 치료 방법임이 증명되어 있으며 특히 기존의 항암제 치료, 혹은 방사선치료와 병용한 경우 더욱 뚜렷한 효과의 개선이 기대 된다. 또한 기존의 치료에 더 이상 반응하지 않는 불응성 암 환자에서 기존의 치료에 병용 하였을 때 반응이 나타나는 것으로 보아 예후가 불량한군의 환자에서 효과적인 치료법으로 사용될 가능성이 확인되었다. 그러나 다양한 임상시험에 의하여 정확한 효능과 용법을 확인하고, 어느 단계의 암 환자 치료에 사용되는 것이 효과 비용면에서도 도움이 되는지를 밝히는 연구결과가 필요할 것이다.

REFERENCES

1) **Yang JC, Glatstein EJ, Rosenberg SA, Antman KH.** Sarcomas of soft tissues. In: DeVia VT, Hellman S, Rosenberg SA eds. Cancer: priniciples & practice of oncology. Vol 2. 4th ed. *Philadelphia: Lippincott,* 1436-88, 1993.
2) **Eilber FR, Huth JF, Mirra J, Rosen G.** Progress in the recognition and treatment of soft tissue sarcomas. *Cancer,* 65: 660-6, 1990.
3) **Mazeron JJ. Suit HD**: Lymph nodes as sites of metastases from sarcomas of soft tissue. *Cancer,* 60:1800-1808, 1987.
4) **DeMetri GD, Elias AD**: Results of single agent and combination chemotherapy for advanced soft tissue sarcoma, *Hematol Oncol Clin North Am* 9:765-785, 1995.
5) **Herbst RS, Giaccone G, schiller J, et al**: Gefitinib in Combination With Paclitaxel and Carboplatin in Chemotherapy-Naive Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Results from a Phase III clinical Trial (INTACT 2). *J Clin Oncol,* 22:785-794, 2004.
6) **Fukuoka M, Yano S, Giaccone G**: Multi-insitutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non?small-cell lung cancer. *J Clin Oncol,* 21:2237-2246, 2003.

7) **Kris MG, Natale RB, Herbst RS, et al**: Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: A randomized trial. *JAMA*, 290:2149-2158, 2003.
8) **Macara IG.** Oncogences and cellular signal signal transduction. *Physiol Rev* 69:797-820, 1989.
9) **Wierenga W.** Inhibition of protein kinase as an approach to the treatment of cancers. *ASCO Educational Book*, 405-407, 1998.
10) **Christian MC, Pluda JM, Ho PTC, et al.** Promising new agents under development by the Division of Cancer Treatmemnt, diagnosis, and Centers of the National Cancer Institute. *Semin Oncol*, 24:219-240, 1997.
11) NCI Cancer Trials Antiangiogenesis Research, 1999(update).
12) **Folkman J. Antiangiogenic therapy.** In: DeVita VT, Hellman S, rosenberg SA, eds. Cancer: Principles and Practece of Oncology. 5th ed. Philadelphia, *Lippincott*, 3075-3085, 1997.
13) **Molema G, Meijer DKF, de Leij LFMH.** Tumor vasculature targeted therapies. Biochemical *Pharmacology*, 55:1939-1945, 1998
14) **Folkman J.** What is the evidence that tumours are angiogenesis dependent? *J Natl Cancer Inst*, 82: 4-6, 1990.
15) **Curran S, Murray GI.** Matrix metalloproteinases: molecular aspects of their roles in tumor invasion and metastasis, *European J of Cancer*, 36: 1621-1630, 2000.
16) **Amy RN, Barbara F, Mace LR, Lynn MM.** Matrix Metalloproteinases: Biologic activity and clinical implication. *J Clin Oncol* 18: 1135-1149, 2000.
17) **Konishi T, Takehara T, Tsuji T, Dhsato K, Matsumoto K, Nakamura T.** Scatter factor from human embryonic lung fibroblast is probably identical to hepatocyte growth factor. Biochem Biophys *Res Commun*, 180:765-73, 1991.
18) **Gleave ME, Hsieh JT, von Eschenbach AC, Chung LWK.** Prostate and Bone Fibroblast Induce Human Prostate Cancer Growth In Vivo: Implications for Bidirectional Tumor-Stromal Cell Interaction in Prostate Carcinoma Growth and Metastasis. *J Urol* 147:1151-1159, 1992.
19) **Besser D, Bardelli A, didichenoko S, Thelen M, Comoglio PM, Ponzetto C, Y. Regamine Y.** Regulation of the Urokinase-Type Plasminogn Activator Gene by the Oncogene Tcr-Met Involves GRB2. *Oncogene*, 14:705-711, 1997.
20) **Ville W, Masanori H, Khalil H, Goran L, Nils M, Jeanne M, Meis K, Lars GK, John OJ.** Overexpression of the hepatocyte growth factor(HGF)receptor(Met) and presence of a truncated and activated intracellular HGF receptor fragment in locally aggressive/malignant human musculoskeletal tumors. *Am J of Pathol*, 156: 821-829, 2000.
21) **Demetri GD, Fletcher CD, Mueller E, et al.** Induction of solid tumor differentiation by the peroxisome proliferator- activated receptor-gamma ligand troglitazone in patients with liposarcoma. *Proc Natil Acad Sci USA*, 96:3951, 1999.